

# Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким онкологическим риском

П.Д. Демешко

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;  
Республика Беларусь, 223040, Минский район, пос. Лесной

**Контакты:** Павел Дмитриевич Демешко [pdemeshko@me.com](mailto:pdemeshko@me.com)

*В статье представлен сравнительный анализ раковоспецифической выживаемости 202 пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования, которым в период с 2005 по 2008 г. была проведена дистанционная 3D-конформная лучевая терапия или радикальная простатэктомия. Методом пропорциональных рисков Кокса определены факторы, влиявшие на отдаленные результаты лечения.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, дистанционная лучевая терапия, радикальная простатэктомия, сравнительный анализ отдаленных результатов

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-61-68

## Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for high risk prostate cancer: comparison of treatment outcomes

P.D. Demeshko

N.N. Aleksandrov National Cancer Center of Belarus;  
Lesnoy Agrotown, Minsk District 223040, Republic of Belarus

*The paper provides comparative analysis of cancer specific survival among 202 patients treated with 3D-conformal radiotherapy or radical prostatectomy in N.N. Aleksandrov National Cancer Centre of Belarus between 2005–2008. The proportional hazards regression model was used to estimate survival predictors.*

**Key words:** prostate cancer, external beam radiotherapy, radical prostatectomy, propensity score analysis

### Введение

В настоящее время в Республике Беларусь отмечается значительный прирост показателя заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). В частности, число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ увеличилось с 932 в 1996 г. до 3499 в 2013 г. (в 3,7 раза), заболеваемость возросла с 19,5 в 1996 г. до 79,5 на 100 тыс. населения в 2013 г. [1]. Следует отметить, что на фоне общего снижения смертности от злокачественных новообразований РПЖ остается одним из немногих раковых заболеваний, при которых смертность растет.

На сегодняшний день существуют несколько классификаций, позволяющих разделять пациентов на группы риска прогрессирования заболевания и смерти от РПЖ с целью определения прогноза и необходимого объема лечения. Выделение группы высокого онкологического риска (неблагоприятного прогноза) необходимо для идентификации популяции пациентов, страдающих «летальным» РПЖ, при котором су-

ществует необходимость применения наиболее активной лечебной тактики.

Относительная частота встречаемости пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, в разных популяциях варьирует в широких пределах. В частности, по данным G.D. Grossfeld и соавт., она составляет от 20 до 35 % [2]. Согласно другим источникам пациенты с высоким риском составляют 15–40 % всех вновь выявленных случаев РПЖ [3, 4].

Наиболее часто применяемыми подходами к лечению данной категории пациентов является лучевая терапия (ЛТ) и радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако в доступной литературе нет общепринятого консенсуса относительно предпочтительной тактики лечения, поскольку на сегодняшний день большие проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности РПЭ и ЛТ не проводились.

Таким образом, единственным способом сравнительного анализа результативности вышеуказанных

методов лечения остаются ретроспективные (обсервационные) исследования, результаты которых, несмотря на их многочисленность, в разных популяциях пациентов достаточно противоречивы.

**Цель исследования** — сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих РПЖ, с высоким риском прогрессирования в зависимости от различных факторов прогноза.

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 202 пациентах с высоким риском прогрессирования заболевания, которым в период с 2005 по 2008 г. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова выполнена открытая позадилоночная РПЭ или ЛТ по радикальной программе по поводу аденокарциномы предстательной железы.

Риск прогрессирования оценивался как высокий согласно критериям NCCN [5]: cT3–4, сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10 или уровень простатспецифического антигена (ПСА) > 20 нг/мл. Также к данной группе были отнесены пациенты с 3 факторами промежуточного прогноза (cT2b–с, индекс Глисона 7, уровень ПСА 10–20 нг/мл).

В исследование не включались пациенты с клинически выявляемыми метастазами в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) по данным интраскопических методов исследования (компьютерной или магнитно-резонансной томографии). Кроме этого, всем пациентам для исключения метастатического поражения костных структур, ЛУ забрюшинного пространства и/или органов брюшной полости выполнялась остеосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  технецием и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

В группе хирургического лечения вмешательство подразумевало выполнение позадилоночной РПЭ с тазовой лифаденэктомией. При наличии длительной

(более 6 мес) неоадьювантной гормонотерапии (ГТ) пациенты в исследование не включались.

Всем пациентам группы ЛТ облучение проводили в условиях 3D- планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems, США). Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки, а также зоны регионарных ЛУ. Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр, 5 фракций в неделю. Медиана суммарной очаговой дозы (СОД), введенной на предстательную железу, была равна 74 Гр, на регионарный лимфатический аппарат — 44 Гр. Управление процессом ЛТ по изображениям не применяли. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как следует из представленных данных, группы пациентов были сопоставимы по основным признакам, за исключением возраста и частоты применения адьювантной терапии.

Адьювантная ГТ в виде хирургической кастрации в группе ЛТ проведена 77,3 % пациентам. У подавляющего большинства из них (81,1 %) диагностировали местнораспространенный процесс (cT3–4), что предполагает проведение ГТ в виде неоадьювантного, конкурентного и адьювантного курсов, позволяющих улучшить результаты лечения по сравнению с ЛТ в монорежиме [6–11].

В группе пациентов, подвергнутых РПЭ, адьювантное лечение применено в 32 (34,8 %) случаях, в том числе хирургическая кастрация в 21 (65,6 %) и послеоперационная ЛТ + хирургическая кастрация в 11 (34,4 %) случаях. Из указанного числа пациентов у 27 (84,4 %) имело место метастатическое поражение тазовых ЛУ, выявленное по данным послеоперационного гистологического исследования, что и послужило показанием к проведению адьювантной терапии; у остальных пациентов, которым проводили послеоперационное лечение, выполненные операции носили нерадикальный характер. Следует подчеркнуть, что, как указывалось ранее, всем пациентам, получавшим

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Группа ЛТ	Группа РПЭ	p
Число пациентов	110	92	—
Медиана возраста (разброс значений), лет	70,7 (53–82)	64,9 (46–77)	< 0,01*
Степень местного распространения опухоли по данным ПРИ, n (%): cT1–2 cT3–4	72 (65,5) 38 (34,5)	65 (70,6) 27 (29,4)	0,45**
Медиана ПСА (разброс значений), нг/мл	26,0 (2,8–370,0)	28,1 (3,9–214,6)	0,88*
Индекс Глисона, n (%): ≤ 6 ≥ 7	72 (65,5) 38 (34,5)	65 (70,6) 27 (29,4)	0,45**
Адьювантное лечение, n (%): не проводилось проводилось	25 (22,7) 85 (77,3)	60 (65,2) 32 (34,8)	< 0,01**

Примечание. ПРИ — пальцевое ректальное исследование. \*U-критерий Манна–Уитни; \*\* Критерий  $\chi^2$  Пирсона.

ЛТ в качестве радикального лечения, в зону лучевого воздействия включалась область регионарных ЛУ. Таким образом, разница в частоте применения адъювантной терапии связана с особенностями тактики лечения в зависимости от данных послеоперационного морфологического исследования.

Возраст пациента может быть решающим фактором (при прочих равных условиях) при выборе между хирургическим и терапевтическим методами лечения. Как показал проведенный анализ, имела место статистически значимая систематическая ошибка отбора по указанному признаку: медиана возраста пациентов в группах ЛТ и РПЭ составила соответственно 70,7 и 64,9 года (медиана возраста в общей когорте 69,0 года).

В качестве первичной конечной точки исследования выступала раковоспецифическая выживаемость (PCB), в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РПЖ. Наблюдение считалось завершённым, если пациент умер до даты завершения срока наблюдения. Наблюдение считалось цензурируемым, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив, выбыл из-под наблюдения или если получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представлялось возможным. За начало наблюдения принимали дату установки диагноза, датой завершения исследования считали 1 августа 2014 г.

Проведен однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве изучаемых факторов выступали: возраст пациентов, дихотомизированный его медианой (< 70 лет против ≥ 70 лет), уровень ПСА (< 20,0 нг/мл против ≥ 20 нг/мл), индекс Глисона (≤ 7 против 8–10), клиническая стадия заболевания (сТ2 против сТ3–4) и вид проведенного лечения (РПЭ против ЛТ). Были вычислены величины отношения рисков (ОР), их 95 % доверительные интервалы (ДИ) и статистические значимости (*p*). Переменные со значением *p* < 0,1 были включены в многофакторный анализ.

С учетом обсервационного характера настоящего исследования, наличия существенной разницы в возрасте между группами пациентов, а также потенциального влияния других факторов на выбор способа лечения, т. е. наличия систематической ошибки отбора, был применен метод коррекции последней путем анализа «склонности» пациентов получить хирургическое лечение по сравнению с ЛТ (propensity score analysis [12]). С этой целью основные факторы, способные приводить к ошибке отбора (возраст, клиническая стадия заболевания, уровень ПСА, степень злокачественности опухоли), а также факт проведения адъювантного лечения включены в мультивариантный регрессионный логистический анализ как независимые варианты, в качестве зависимой переменной выступал метод лечения (ЛТ принята как референсный метод). В результате для каждого отдельного случая была рассчитана веро-

ятность получить хирургическое лечение по сравнению с ЛТ (propensity score — PS), которую в дальнейшем использовали как коварианту при проведении анализа пропорциональных рисков Кокса.

Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Рассчитывали точечные и интервальные оценки PCB в различные контрольные сроки. Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS v. 17.

## Результаты

Медиана времени наблюдения при анализе PCB в общей когорте пациентов составила 94,7 мес (от 5,0 до 121,5 мес). За указанный период времени от причин, связанных с РПЖ, умерли 47 пациентов. Медиана выживаемости достигнута не была, 5-летняя и 10-летняя PCB в общей когорте пациентов составила соответственно  $81,9 \pm 0,028$  и  $71,7 \pm 0,039$  %.

В табл. 2 представлены результаты моновариантного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса между переменными.

Таблица 2. Однофакторный анализ переменных в предсказании PCB

Переменные	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
Уровень ПСА, нг/мл < 20 против ≥ 20	1,060 (1,082)*	0,565–1,987 (0,577–2,029)*	0,8 (0,7) *
Индекс Глисона: ≤ 7 против ≥ 8	2,052 (2,073)*	1,079–3,902 (1,093–3,930)*	0,028 (0,026)*
Степень местной распространенности опухолевого процесса: сТ2 против сТ3–4	1,522 (1,530)*	0,709–3,267 (0,715–3,275)*	0,2 (0,3)*
Вид проведенного лечения: ЛТ против РПЭ	0,292 (0,292)*	0,134–0,646 (0,151–0,565)*	0,02 (<0,001)*
Возраст, лет: < 70 лет против ≥ 70 лет	0,435 (0,830)*	0,202–0,904 (0,454–1,518)*	0,026 (0,5)*

\* Без применения PS в качестве коварианты.

Отмечено статистически значимое влияние на риск смерти от основного заболевания таких показателей, как возраст пациентов, индекс Глисона и вид проведенного лечения. Уровень ПСА и степень местного распространения опухоли в качестве прогностических факторов статистической значимости не продемонстрировали.

При мультивариантном анализе статистически значимое влияние на PCB (независимое прогностическое значение) имели те же факторы, что и при моновариантном анализе (табл. 3).

Данные о показателях PCB в зависимости от степени злокачественности опухоли и вида проведенного лечения представлены в табл. 4.

Таблица 3. Многофакторный анализ в предсказании РСВ

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Индекс Глисона: ≤ 7 против ≥ 8	2,199	1,151– 4,202	0,017
Вид проведенного лечения: ЛТ против РПЭ	0,201	0,1–0,4	< 0,001
Возраст, лет: < 70 лет против ≥ 70 лет	0,366	0,177– 0,755	0,007

Графики кривых РСВ, полученных по методу Каплана–Майера в зависимости от 2 факторов, представлены на рис. 1 и 2.

При анализе выживаемости в подгруппе пациентов в возрасте ≥ 70 лет установлено, что индекс Глисона не оказывал статистически значимого влияния на результаты лечения: 9-летняя РСВ у пациентов с умеренно- и высокодифференцированной аденокарциномой и низкодифференцированным РПЖ составила соответственно 68,2 ± 0,1 и 77,9 ± 0,1 % ( $p = 0,9$ ) (рис. 3).

Результаты ЛТ в той же подгруппе пациентов имели тенденцию к демонстрации более низких показателей выживаемости по сравнению с хирургическим

лечением, однако также не достигли статистически значимой разницы: 9-летняя РСВ в случаях РПЭ и ЛТ составила соответственно 92,9 ± 0,07 и 61,2 ± 0,1 % ( $p = 0,09$ ) (рис. 4).

В подгруппе пациентов < 70 лет были получены противоположные результаты. Выявлено, что степень злокачественности опухоли служит существенным фактором, влияющим на выживаемость: 9-летняя РСВ в случаях индекса Глисона ≤ 7 и ≥ 8 составила соответственно 78,8 ± 0,04 и 48,0 ± 0,1 % ( $p = 0,004$ ) (рис. 5).

Результаты применения РПЭ и ЛТ в указанной подгруппе пациентов также существенным образом различались: 9-летняя РСВ в случаях РПЭ и ЛТ составила соответственно 83,4 ± 0,05 и 48,0 ± 0,08 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 6).

### Обсуждение

РПЭ является методом выбора при лечении локализованного РПЖ с низким и промежуточным риском прогрессирования [13]. ЛТ в сочетании с ГТ, напротив, широко применяется у пациентов с высоким онкологическим риском и/или местно-распространенным процессом. В случае проведения РПЭ у пациентов с неблагоприятным прогнозом последняя редко вы-

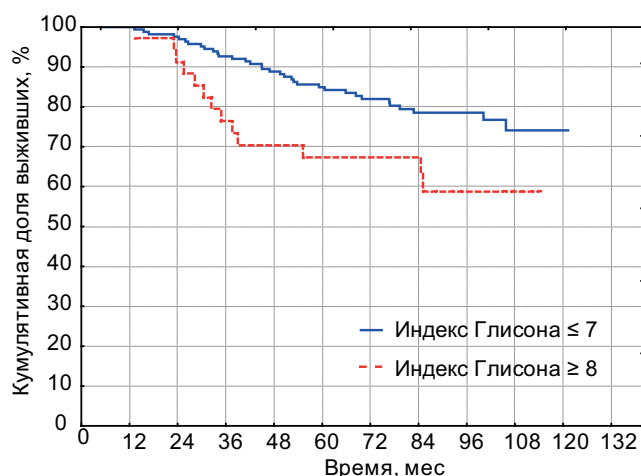


Рис. 1. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от индекса Глисона ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,022$ )

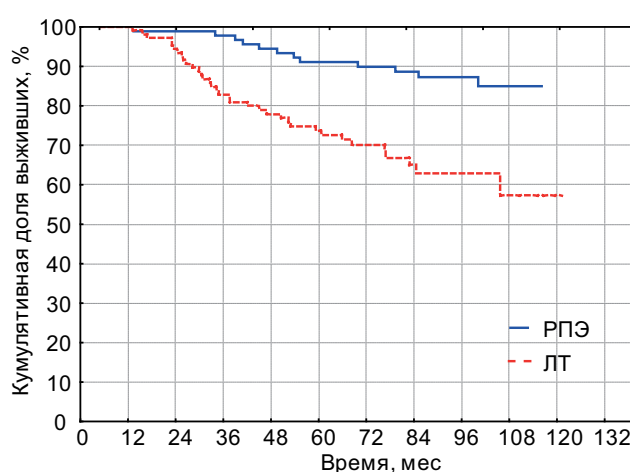


Рис. 2. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от вида проведенного лечения ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$ )

Таблица 4. РСВ в зависимости от независимых факторов прогноза

Группирующий фактор	Показатели выживаемости				$p_{\log\text{-rank}}$
	Медиана, мес	5-летняя, % ± SE	7-летняя, % ± SE	9-летняя, % ± SE	
Индекс Глисона ≤ 7	Не достигнута	84,9 ± 0,28	78,5 ± 0,034	74,1 ± 0,45	0,022
Индекс Глисона ≥ 8	Не достигнута	67,3 ± 0,081	63,0 ± 0,86	58,8 ± 0,09	
РПЭ	Не достигнута	91,1 ± 0,03	88,7 ± 0,03	85,0 ± 0,04	< 0,001
ЛТ	Не достигнута	73,8 ± 0,044	65,0 ± 0,05	57,2 ± 0,07	

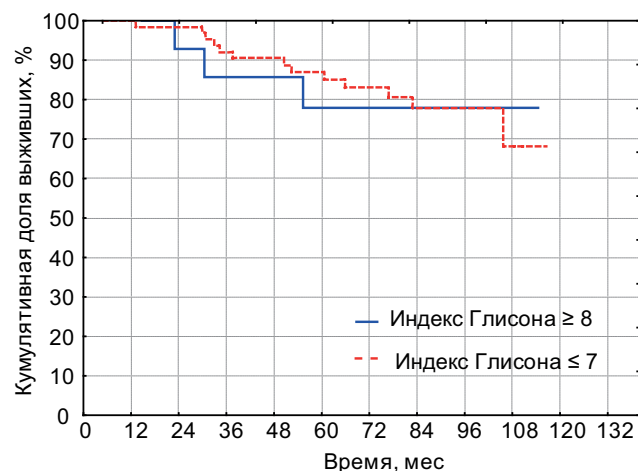


Рис. 3. РСВ у пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет в зависимости от индекса Глисона ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,9$ )

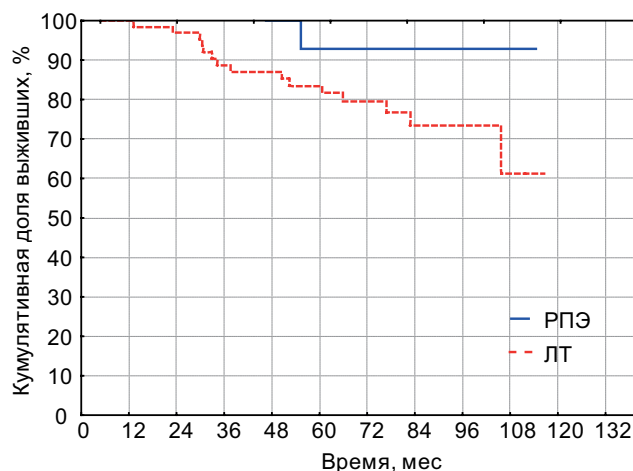


Рис. 4. РСВ у пациентов в возрасте  $\geq 70$  в зависимости от вида проведенного лечения ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,9$ )

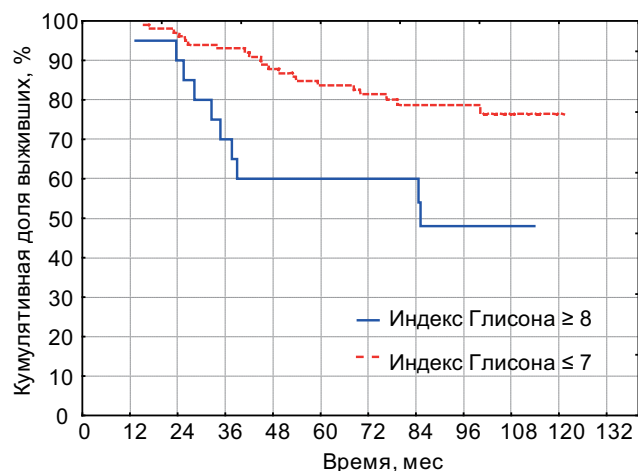


Рис. 5. РСВ у пациентов в возрасте  $< 70$  лет в зависимости от индекса Глисона ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,04$ )

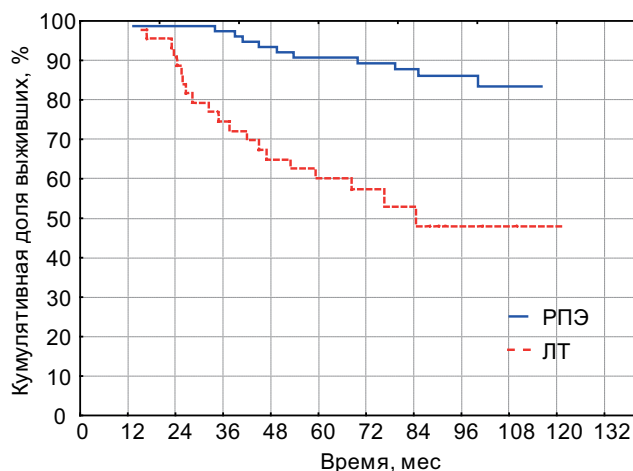


Рис. 6. РСВ у пациентов в возрасте  $< 70$  в зависимости от вида проведенного лечения ( $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$ )

ступает в качестве единственной лечебной опции, поскольку часто возникает необходимость дополнительной адъювантной терапии для снижения вероятности развития местного рецидива или системного прогрессирования заболевания. Кроме этого, согласно большинству современных рекомендаций РПЭ может быть не показана пациентам, чья ожидаемая продолжительность жизни не превышает 10 лет [14, 15].

Следует принять во внимание тот факт, что в то время как имеются проспективные рандомизированные исследования по сравнению результатов РПЭ и наблюдения пациентов с локализованным РПЖ [16, 17], работы по прямому проспективному сравнению РПЭ и ЛТ практически не проводились. В небольшом исследовании А. Akakura и соавт., включавшем всего 95 наблюдений, пациенты были рандомизированы в группу РПЭ + адъювантная ГТ либо дистанционная ЛТ + адъювантная ГТ. Согласно полученным отдаленным результатам (медиана наблюдения составила 102 мес)

оба метода продемонстрировали близкие показатели общей выживаемости и РСВ [18]. Таким образом, проведение ретроспективного анализа остается единственным способом сравнительной оценки указанных методов лечения. Согласно опубликованным в 2009 г. Институтом медицины США данным проведение сравнительного анализа результатов лечения локализованного РПЖ с применением различных методик является одной из 25 наиболее актуальных и нерешенных проблем доказательной медицины [19].

Согласно полученным нами данным вид проведенного лечения (ЛТ против РПЭ) оказался независимым фактором, влияющим на РСВ (ОР 0,2; 95 % ДИ 0,1–0,4;  $p < 0,001$ ), 9-летние показатели которой составили соответственно 57,2 и 85,0 %. Сходные результаты демонстрируются в ряде других работ [20–24]. В частности, согласно данным анализа R. Hoffman и соавт. [20], проведение пациентам группы неблагоприятного прогноза РПЭ приводило к снижению ОР



по сравнению с ЛТ относительно РСВ (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,26–0,49;  $p < 0,0001$ ).

Возраст пациента – важный фактор, влияющий как на прогноз заболевания, так и на выбор метода лечения. Данный факт обуславливает систематическую ошибку отбора, делающую затруднительным анализ его истинного влияния на прогноз. В нашем исследовании после коррекции систематической ошибки возраст пациентов ( $< 70$  лет против  $\geq 70$  лет) явился предиктором РСВ независимо от вида лечения (ОР 0,366; 95 % ДИ 0,177–0,755;  $p = 0,007$ ). Однако существенным является тот факт, что при анализе данных пациентов возрасте  $\geq 70$  лет нами не было получено статистически значимой разницы в выживаемости в группах РПЭ и ЛТ. Выявленная закономерность полностью согласуется с результатами М. Sun и соавт. [21], которые показали отсутствие преимущества РПЭ перед ЛТ у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет. В то же время в когорте мужчин с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет использование хирургического лечения повышало показатели общей выживаемости (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,56–0,79;  $p < 0,001$ ). В изучаемой нами популяции пациентов проведение ЛТ в более молодом возрасте также было ассоциировано со статистически значимо худшими по сравнению с хирургическим лечением отдаленными результатами: 9-летние показатели РСВ составили соответственно 48,0 и 83,4 % ( $p < 0,001$ ). Согласно данным М. J. Zelefsky и соавт. возраст также являлся независимым прогностическим фактором при оценке долгосрочных результатов ЛТ у пациентов с промежуточным и высоким риском (показатель 7-летней смертности от РПЖ составил 19 %) [25].

Степень злокачественности опухоли в общей когорте пациентов, по данным многофакторного анализа, оказывала существенное влияние на выживаемость (ОР для индекса Глисона  $\leq 7$  против  $\geq 8$  составило 2,199 (95 % ДИ 1,151–4,202;  $p = 0,017$ ). Однако данная закономерность не наблюдалась у пациентов  $> 70$  лет, что может быть обусловлено более медленным темпом протекания заболевания в данной возрастной категории.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о большей эффективности хирургического лечения по сравнению со стандартной дистанционной ЛТ, причем данное преимущество касается пациентов  $< 70$  лет. Однако, основываясь только на данном факте, нельзя сделать однозначный вывод о необходимости отказа от применения ЛТ в указанной ситуации. Согласно данным ряда проведенных исследований использование более высоких доз излучения (78–86 Гр) по сравнению со стандартными (66–74 Гр) приводит к значительному улучшению показателей безрецидивной выживаемости у пациентов с высоким риском прогрессирования.

В частности, W.D. Heemsbergen и соавт. представили отдаленные результаты проспективного рандомизированного исследования по сравнению эффективности дистанционной ЛТ в стандартной (68 Гр) и эскалированной (78 Гр) СОД у пациентов с промежуточным и высоким онкологическим риском [26]. Согласно полученным данным в основной группе было отмечено статистически значимое повышение показателя 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования по сравнению со стандартной ЛТ: 49 и 43 % соответственно. Сходные результаты получены в исследовании D.P. Deaneley и соавт., согласно которому 10-летняя безрецидивная (ПСА-) выживаемость составила 43 % в контрольной группе и 55 % в группе эскалированной ЛТ (ОР 0,69;  $p = 0,0003$ ) [27]. М. Zelefsky и соавт. отмечают увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости в группе высокого и крайне высокого риска с 21 до 43 % при эскалации дозы с 74 до 86 Гр [28].

Проведенные в настоящее время исследования в области радиобиологии РПЖ [29, 30] свидетельствуют о возможности применения более крупных фракций, чем при традиционном режиме облучения, т. е. при использовании гипофракционирования дозы, что является, с одной стороны, механизмом преодоления радиорезистентности РПЖ, а с другой – расширением терапевтического окна. На сегодняшний день имеются данные, подтверждающие, что использование гипофракционирования приводит к улучшению показателей выживаемости. В частности, G. Arcangeli и соавт. в рандомизированном исследовании III фазы показали, что применение ЛТ с СОД 62 Гр за 20 фракций позволило повысить 4-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов с высоким риском прогрессирования до 82 % по сравнению с 60 % в группе пациентов, получавших ЛТ с СОД 80 Гр по 2 Гр за фракцию в отсутствие статистически значимой разницы в частоте развития поздних лучевых реакций [30].

Еще одним направлением, позволяющим эскалировать дозу ионизирующего излучения при минимизации воздействия на окружающие предстательную железу структуры, является сочетанное применение брахитерапии с высокой мощностью дозы и дистанционной ЛТ – сочетанная ЛТ (СЛТ). Согласно данным P.J. Prada и соавт. использование СЛТ в группе пациентов с высоким риском прогрессирования позволило достичь показателей 5-летней выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования 84 и 50 % соответственно [31].

В заключение следует отметить, что выбор метода лечения у пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, остается сложной клинической проблемой современной онкологии. Совершенствующиеся методики проведения ЛТ, включающие брахи-

терапию, ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) и модуляцией интенсивности по объему (VMAT), ЛТ с управлением по изображениям (IGRT), позволяют провести безопасную эскалацию дозы и ее гипофракционирование. Указанный подход потенциально способен улучшить отдаленные результаты лечения пациентов, страдающих РПЖ в высоком риске прогрессирования, что, однако, требует подтверждения в проспективных исследованиях.

### Выводы

- По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса, независимыми факторами, влиявшими на показатель РСВ в общей когорте пациентов, получивших радикальное лечение по поводу РПЖ, являлись вид проведенного лечения (ЛТ против РПЭ, ОР 0,2; 95 %ДИ 0,1–0,4;  $p < 0,001$ ), степень злокачественности опухоли (индекс Глисона  $\leq 7$  против  $\geq 8$ , ОР 2,1; 95 % ДИ 1,12–4,2;  $p = 0,017$ ) и возраст пациентов ( $< 70$  лет против  $\geq 70$  лет, ОР 0,7; 95 % ДИ 0,2–0,8;  $p = 0,07$ ).
- При проведении подгруппового анализа установлено, что у пациентов в возрасте  $\geq 70$  показатели РСВ в зависимости от вида лечения и степени злокачественности опухоли статистически значимо не различались: 9-летняя РСВ у пациентов с уме-

ренно- и высокодифференцированной аденокарциномой и низкодифференцированным РПЖ составила соответственно  $68,2 \pm 0,1$  и  $77,9 \pm 0,1$  % ( $p = 0,9$ ); 9-летняя РСВ в случаях РПЭ и ЛТ составила соответственно  $92,9 \pm 0,07$  и  $61,2 \pm 0,1$  % ( $p = 0,09$ ).

- В группе пациентов  $< 70$  лет проведение радикального хирургического лечения было ассоциировано со статистически значимо лучшими отдаленными результатами по сравнению с 3D-конформной ЛТ: 9-летняя РСВ в случаях РПЭ и ЛТ составила соответственно  $83,4 \pm 0,05$  и  $48,0 \pm 0,08$  % ( $p < 0,001$ ). Степень злокачественности опухоли также статистически достоверно влияла на выживаемость: 9-летняя РСВ в случаях индекса Глисона  $\leq 7$  и  $\geq 8$  составила соответственно  $78,8 \pm 0,04$  и  $48,0 \pm 0,1$  % ( $p = 0,004$ ).
- Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на разработку, реализацию и оценку отдаленных результатов высокотехнологичных методик ЛТ (внутриканевая брахитерапия в сочетании с дистанционным облучением, ЛТ с модулированной интенсивностью и модуляцией интенсивности по объему), а также альтернативных схем фракционирования дозы у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь. 2003–2012 гг. Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. 2013; 373 с. [Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus. 2003–2012. [A.E. Okeanov, P.I. Moiseev, L.F. Levin. Edited by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov Research and Practical Centre of Oncology and Medical Radiology, 2013; 373 p. (In Russ.)].
2. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer version 2. J Natl Compr Canc Netw 2014;12(5): 686–718.
3. Grossfeld G.D., Latini D.M., Lubeck D.P. et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. J Urol 2003;169: 157–63.
4. Yossepowitch O., Eggener S.E., Serio A.M. et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. Eur Urol 2008;53:950–9.
5. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-years results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010;11(11):1066–73.
6. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92–02. J Clin Oncol 2003;21(21):3972–8.
7. Roach M., Bae K., Speight J. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol 2008;26(4):585–91.
8. Warde P., Mason M., Ding K. et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378(9809):2104–11.
9. Widmark A., Klepp O., Solberg A. et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009;373(9660):301–8.
10. Shelley M.D., Kumar S., Wilt T. et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. Canc Treat Rev 2009;35(1):9–17.
11. Rubin D.B. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. Ann Intern Med 1997;127 (8 Pt 2):757–63.
12. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:969–74.
13. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 2011;59:61–71.
14. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G. et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177:2106–31.

15. Bill-Axelson A., Holmberg L., Ruutu M. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708–17.
16. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367 (3):203–13.
17. Akakura K., Suzuki H., Ichikawa T. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:789–93.
18. Academies Io Mot N. Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research. 2009. [Cited 28 Aug 2014.] Available from URL: <http://www.iom.edu/Reports/2009/ComparativeEffectivenessResearchPriorities.aspx>.
19. Hoffman R.M., Koyama T., Fan K.H. et al. Mortality after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*;2013;105:711–8.
20. Sun M., Sammon J.D., Becker A. et al. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int* Published online June 20. 2013; <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12321>.
21. Aizer A.A., Yu J.B., Colberg J.W. et al. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 2009;93:185–91.
22. Tewari A., Divine G., Chang P. et al. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy propensity scoring approach [published erratum appears in: *J Urol* 2007;177:1958]. *J Urol* 2007;177:911–5.
23. Nguyen P.L., Chen M.H., Catalona W.J. et al. Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:659–64.
24. Zelefsky M.J., Yamada Y., Fuks Z. et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1028–33.
25. Heemsbergen W.D., Al-Mamganib A., Slotc A. et al. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014;110:104–9.
26. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I. et al. Escalated dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:464–73.
27. Zelefsky M.J., Fuks Z., Hunt M. et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166(3):876–81.
28. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E. et al. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta = 1.4$  (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):17–24.
29. Dasu A., Dasu I.T. Prostate alpha/beta revisited an analysis of clinical results from 14168 patients. *Acta Oncol* 2012;51(8):963–74.
30. Arcangeli G., Saracino B., Gomellini S. et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):11–8.
31. Prada P.J., Mendez L., Fernandez J. et al. Long-term biochemical results after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:31–9.